

(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> : <b>A61K 9/22</b>	<b>A1</b>	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 98/09617</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 12. März 1998 (12.03.98)
(21) Internationales Aktenzeichen: <b>PCT/EP96/03950</b> (22) Internationales Anmeldedatum: 7. September 1996 (07.09.96)  (71)(72) Anmelder und Erfinder: <b>BEISEL, Günther [DE/DE];</b> Schloß Laach, D-40789 Monheim (DE).  (74) Anwälte: <b>FITZNER, Ulrich usw.;</b> Kaiserswerther Strasse 74, D-40878 Ratingen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CH, CN, JP, MX, NZ, TR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).  Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>

(54) Title: **PRODUCT WITH EXTENDER EFFECT**

(54) Bezeichnung: **MITTEL MIT RETARDWIRKUNG**

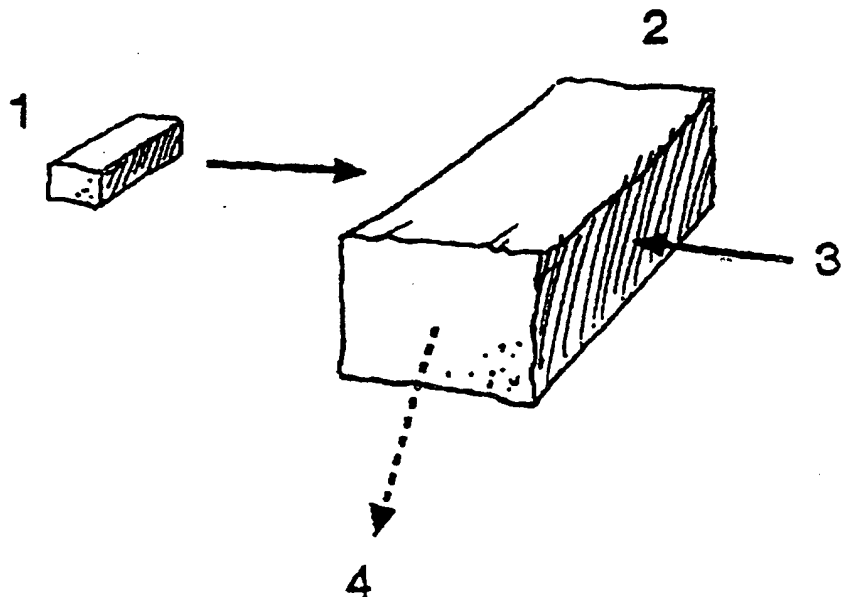
(57) Abstract

Disclosed are a product for the retarding and gentle release of active substances (4) inside the body, containing a supporting material insoluble or hardly soluble in water and gastro-intestinal and other body liquids, active substances (4) and possibly other auxiliary substances and possibly an envelope soluble in water and in gastro-intestinal and other body liquids, which product is obtained by compressing into various forms a spongiform formation (1, 2) of the supporting material, fed with active substances (4), and eventually providing said formation with an envelope.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Mittel für die zeitverzögerte und schonende Freisetzung von Wirkstoffen

(4) im Körper, enthaltend ein in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten oder anderen Körperflüssigkeiten unlösliches oder schwer lösliches Trägermaterial, Wirkstoffe (4) sowie ggf. weitere Hilfsstoffe und ggf. eine in Wasser, gastrointestinalen Flüssigkeiten oder anderen Körperflüssigkeiten lösliche Umhüllung, wobei das Mittel erhältlich ist, indem ein schwammförmiges, mit Wirkstoffen (4) beaufschlagtes Gebilde (1, 2) des Trägermaterials in unterschiedlichen Formen komprimiert (1) und ggf. mit einer Umhüllung versehen wird.



### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## 5 Mittel mit Retardwirkung

Die vorliegende Erfindung betrifft eine Weiterentwicklung auf dem Gebiet der Wirkstoffsysteme mit zeitverzögerter und schonender Freigabe von Wirkstoffen aus einem Trägermaterial, insbesondere aus dem Bereich medizinischer und/oder biologischer Wertstoffe. Kombinationsmaterialien dieser Art - und zwar sowohl aus dem Bereich pharmazeutischer Hilfsstoffe als auch biologischer Präparate, beispielsweise Pflanzenschutzmittel - sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen und druckschriftlicher Veröffentlichungen. Sie werden beispielsweise unter den Begriffen Retard-Systeme, Depot- bzw. Slow-Release-Materialien oder ganz allgemein als Mittel mit verzögerter Wertstofffreigabe bezeichnet.

Die Retardwirkung kann beispielsweise durch ein Umhüllungsverfahren bewirkt werden, bei welchem ein Granulat oder eine bereits geformte Tablette mit einer Hüllschicht überzogen wird, durch die der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum hindurch defundiert (vgl. z.B. DE-OS 4239244). Um eine möglichst kontrollierte Wirkstofffreigabe zu erreichen, beschreibt die US-PS 3916899 beispielsweise eine Retardierungsform für Wirkstoffe, bei welcher das Wirkstoffreservoir von einer semipermeablen Lackschicht umgeben wird, welche für den Wirkstoff undurchlässig, für die jeweilige Flüssigkeit des Umgebungsmediums jedoch permeabel. Die umgebende Lackschicht enthält zusätzlich eine geometrisch wohl definierte Öffnung, durch welche der in der Umgebungsflüssigkeit gelöste Wirkstoff nach außen gelangen kann. Nach Einnahme des Mittels defundieren die Verdauungskräfte durch die semipermeable Lackschicht hindurch in das Innere der Kapsel. Der Wirkstoff im Inneren der Kapsel wird in der einströmenden Flüssigkeit kontinuierlich gelöst und gelangt über die geometrische Öffnung in der Lackschicht mit definierter Rate nach außen.

Bei diesem System ist es doch immer wieder im Magen- oder Darmtrakt, je nach eingesetzter Kapselfüllung zu lokalen Irritationen des Gewebes durch erhöhte Konzentrationen gekommen. Ein Teil des Wirkstoffes verbleibt außerdem in der

- 5 Regel in der Arzneiform und steht somit nicht für die gewünschte Resorption zur Verfügung. Außerdem ist die Herstellung der Retardierungsform sehr aufwendig, da die Lackschicht mit den definierten Öffnungen versehen werden muß.

- 10 Nach anderen Verfahren bestehen die Depotmaterialien aus einem Träger mit oder ohne Eigenwirkung, in den der zeitverzögert freizusetzende Wertstoff eingearbeitet ist. Besondere Beachtung finden in der Literatur der letzten Jahre als Trägermaterial Polymerverbindungen auf der Basis von Polyestern aus niederen Hydroxycarbonsäuren mit insbesondere 2-6 C-Atomen im Hydroxycarbonsäuremolekül. Trägermaterialien dieser Art sind ihrerseits
- 15 Hydrolyse-labil und unterliegen biologischen Mechanismen.

- Aus der jüngeren einschlägigen Literatur sei beispielsweise verwiesen auf die US-PS 4011312, die feste Zubereitungsformen von Co-Polyestern aus Glycolsäure und Milchsäure mit Molekulargewichten von unter 2.000 als
- 20 Trägermaterial in Abmischung mit antibiotischen Wirkstoffen wie Tetracyclin, Neomycin und anderen Antibiotika offenbart. Zahlreiche Untersuchungen beschäftigen sich mit der Verwendung von resorbierbaren Polyestern auf Basis Glycolsäure/Milchsäure als Trägermaterial mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (vgl. z.B. D.L. Wiese et al. in: Drugs Carriers in Medicine Academic Press
- 25 London 1979, Seiten 237-270).

- Eine spezielle Art der Retardierung mittels trägergebundener Wirkstoffe offenbart die DE OS 4413350. Dort wird eine Retardform beschrieben, bei der der Wirkstoff in eine Mischung eines wasserunlöslichen polymeren, eines Lipids
- 30 sowie eines kolloidal hochviskos-wasserlöslichen, gelbildenden oder zumindest wasserquellbaren Polymeren eingebettet ist. Das Grundprinzip der dort beschriebenen Polymermatrix ist eine durch geeignete lipophile Substanzen klassifizierte Matrix aus einem in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten unlöslichen Polymeren. In diese Matrix aus unlöslichem Polymer und lipophiler
- 35 Komponente ist zusätzlich ein Gelbildner, also ein in Wasser hochviskoslösliches oder zumindest quellbares Polymer eingebaut. Dieser Gelbildner bewirkt ein Aufbrechen der Retardmatrix durch die Quellung bei

- 5 Berührung mit der Magenflüssigkeit, so daß der Wirkstoff freigesetzt werden kann.

Nachteilig bei diesem Aufbau einer Retardform ist die sehr komplizierte Herstellungsweise, insbesondere die Abstimmung der verschiedenen für die  
10 Retardwirkung verantwortlichen Komponenten. Hinzu kommt, daß alle bisher beschriebenen Retardformen in Form kleinvolumiger Gebilde in den Magen gelangen und sich dort deren Volumen in der Regel auch nicht wesentlich vergrößert. Die Arzneimittel können sich daher in Falten des Darms und des  
15 Magen- und Darmwände sein. Außerdem kommt es bei den bisherigen kleinvolumigen Medikamenten nicht zu der erforderlichen gleichförmigen Verteilung der zeitverzögert freigesetzten Wirkstoffe im Magen- und Darmtrakt.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es demgemäß, ein Mittel mit  
20 zeitverzögerter und schonender Freisetzung der Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, enthaltend ein in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten unlösliches oder zeitlich verzögert lösliches, quellendes Trägermaterial, Wirkstoffe sowie ggf. übliche Hilfsstoffe und ggf. eine in Wasser und ga-  
25 strointestinalen Flüssigkeiten lösliche Umhüllung, das die geschilderten Nachteile der bisherigen Retardformen nicht aufweist. Insbesondere soll das Mittel durch seine großvolumige Form verhindern, daß es durch eine Ablagerung an den Magen-Darmwänden zu lokalen Irritationen kommt. Darüber hinaus soll eine möglichst großflächige Verteilung der freigesetzten Wirkstoffe im Magen-Darmtrakt erreicht werden.

30

Diese Aufgabe wird durch ein Mittel gelöst, das erhältlich ist, indem ein großvolumiges, schwammförmiges Gebilde eines mit Wirkstoff beaufschlagten Trägermaterials zum Teil in verschiedene Formen komprimiert und ggf. mit der Umhüllung versehen wird.

35

Unter schwammartigen Gebilden sind erfindungsgemäß Schäume zu verstehen, die aus gasgefüllten, kugel- polyätherförmigen Zellen bestehen, welche durch

- 5   hochviskose oder feste Zellstege begrenzt sind. Einsetzbar sind erfindungs-  
gemäß sowohl natürlich vorkommende Schwämme als auch synthetisch  
hergestellte schwammartige Gebilde.

- Die Herstellung der schwammartigen bzw.-förmigen Gebilde erfolgt mit an sich  
10   bekannten Methoden nach dem Stand der Technik. In Abhängigkeit von dem  
eingesetzten Ausgangsmaterial kann im einfachsten Falle ein Schaum durch  
Einbläsen, durch Schlagen, Schütteln, Verspritzen oder Rühren in der  
betreffenden Gasatmosphäre erhalten werden. Bei den Polymeren entsteht die  
Schaumstruktur aufgrund chemischer Reaktionen. So werden bei den  
15   Polyurethanen durch Zugabe von Blähmitteln, die sich bei bestimmter  
Temperatur während der Verarbeitung unter Gasbildung zersetzen, oder durch  
Zusatz von flüssigen Lösemitteln während der Polymerisation geschäumt. Die  
Verschäumung erfolgt entweder beim Verlassen des Extrusionswerkzeuges,  
d.h. im Anschluß an das Extrudieren oder Spritzgießen oder in offenen Formen.  
20   Die Härtung erfolgt unter den für die jeweilige chemische Verbindung des  
Trägermaterials charakteristischen Bedingungen.

- Unabdingbare Voraussetzung für die Einsetzbarkeit des erfindungsgemäßen  
Trägermaterials und der Schwammstruktur ist, daß das Material komprimierbar  
25   ist, ohne daß die Zellstege brechen. Um das erfindungsgemäße Trägermaterial  
nämlich für ein Mittel einsetzen zu können, muß das schaumförmige bzw.-artige  
Trägermaterial auf eine für die orale oder enterale Verabreichung geeignete  
Größe komprimiert werden. Üblicherweise wird das Trägermaterial auf ein  
Volumen von höchstens  $2 \text{ cm}^3$  komprimiert. Für die üblichen  
30   Darreichungsformen sollte das Volumen unter  $3 \text{ cm}^3$  liegen.

- Die Komprimierung besteht darin, das Trägermaterial zu pressen oder in  
ähnlicher Weise zu komprimieren, wodurch dieses auf einen Bruchteil seines  
freien Volumens reduziert wird. Das Trägermaterial wird hierzu vorher  
35   zweckmäßigerweise in seine Endgröße geschnitten. Sofern das  
erfindungsgemäße Mittel in Form von Kapseln verabreicht werden soll, kann der  
so hergestellte Press-Block in einer Kapsel verschlossen werden.

5

Ebenso kann der Press-Block mit einer Lackschicht oder anderen Schutzschichten, die sich erst unter Einfluß der Magen- und Darmflüssigkeit auflöst, überzogen werden.

- 10 Für die Auswahl des Trägermaterials und die Art der Schaumbildung ist schließlich auch wesentlich, daß das Material quellfähig bleibt, ohne daß die Zellstege zerstört werden. Unter physiologischen Bedingungen soll das komprimierte Trägermaterial sich vorzugsweise auf das Zwei-bis Zehnfache, besonders bevorzugt auf das Vier-bis Achtfache seines Volumens ausdehnen
- 15 können.

Die Wirkstofffreisetzungsflächen des unter physiologischen Bedingungen vergrößerten Trägermaterials betragen erfindungsgemäß 15 bis 25 cm<sup>2</sup>. Im Vergleich dazu liegen die Werte der Freisetzungsflächen nach dem Stand der

20 Technik bei 0,5 bis 1,5 cm<sup>2</sup>.

- Als Trägermaterial können erfindungsgemäß natürliche, halbsynthetische oder synthetische Polymere zum Einsatz kommen. Beispiele geeigneter synthetischer Polymere sind Polyurethane, Polyacrylate, Poly(met)acrylsäureester, Homo- und
- 25 Copolymere des Vinylacetats. Zu den natürlichen und halbsynthetischen Polymeren zählen u.a. Cellulose, Ether, Diethylcellulose oder Celluloseester, wie Cellulosediacetat, Cellulosetriacetat, Celluloseacetat-Propionat und Celluloseacetat, Butyrat. Erfindungsgemäß geeignet sind z.B. Cellulosederivate, insbesondere entsprechende Ether, z.B. Methylcellulose, Hydroxypropylcellu-
- 30 lose, Hydroxypropyl-methylcellulose, oder Natriumcarboxymethylcellulose (vorzugsweise solche Verbindungen mit höherer Viskosität); gewisse Polymere, wie Polyacrylsäure und Salze davon; natürliche (anionische) Schleimstoffe, z.B. Xanthan Gummi, Guar Gummi, Traganth oder Alginsäure und Salze davon, und dergleichen Darüber hinaus ist auch der Einsatz unlöslicher Polysacharide, wie
- 35 Chitin bzw. Chitinderivate oder mikrokristalliner Cellulose denkbar. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt werden lineare hochmolekulare Polymere. Vor allem sind erfindungsgemäß solche Polymere einsetzbar, die

- 5 Faserstruktur besitzen. Beispiele für solche Stoffe sind die Skleroproteine, wie Keratine, Conchagene, Fibroin, Elastine, Chitin und Collagen. Letzteres wird erfindungsgemäß besonders bevorzugt.

- 10 Vor dem Komprimieren erfolgt zweckmäßigerweise die Beaufschlagung mit Wirkstoffen. Dies kann vor, während oder nach der Herstellung des schwammartigen Gebildes erfolgen. Für die Beaufschlagung mit Wirkstoff kommen alle üblichen Methoden in Betracht. Im einfachsten Falle kann dies während der Herstellungsphase des Schwammmaterials durch Mischen von Trägermaterial und Wirkstoff erfolgen. Anschließend wird getrocknet und die
- 15 beschriebene Komprimierung durchgeführt.

- Die Wirkstoffmenge pro Dosis-Einheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und gewünschter Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschte
- 20 Wirkung und Zielsetzung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 87, vorzugsweise 1 bis 80, insbesondere 1 - 75 Gew.-% liegen.

- Unter Wirkstoffen im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer
- 25 pharmazeutischen oder biologischen Wirkung. Beispiele sind Betamethason, Thioetsäure, Sotalol, Salbutamol, Norfenefrin, Solymarin, Dihydroergotamin, Buflumedil, Etofibrat, Indometacin, Oxazepam, beta-Acetyldigoxim, Piroxicam, Haloperidol, ISMN, Amitirptilin, Diclofenac, Nifedipin, Verapamil, Pyritinol, Nitrendipin, Doxycyclin, Bromhexin, Methylprednisolon, Clonidin, Fenofibrat,
- 30 Allopurinol, Pirenzepin, Levothyroxin, Tamoxifen, Metildigoxin, o-(beta-Hydroxyethyl)rutosid, Propicillin, Aciclovir-mononitrat, Paracetamol, Naftidrofuryl, Pentoxyfyllin, Propafenon, Acebutolol, L-Thyroxin, Tramadol, Bromocriptin, Loperamid, Ketotifen, Fenoterol, Ca-Dobelisat, Propranolol, Minocyclin, Nicergolin, Ambroxol, Metoprolol, beta-Sitosterin, Enalaprilhydrogenmaleat,
- 35 Benzafibrat, ISDN, Gallopamil, Xantinolnicotinat, Digitoxin, Flunitrazepan, Bencyclan, Dexapanthenol, Pindolol, Lorazepam, Diltiazem, Piracetam, Phenoxymethylpenicillin, Furosemid, Bromazepam, Flunarizin, Erythromycin,



- 5 Metoclopramid, Acemetacin, Ranitidin, Biperiden, Metamizol, Doxepin, Dikalium-Chlorazepat, Tetrazepam, Estramustinphosphat, Terbutalin, Captopril, Maprotilin, Prazosin, Atenolol, Glibenclamid, Cefaclor, Etilefrin, Cimetidin, Theophyllin, Hydromirphon, Ibuprofen, Primidon, Clobazam, Oxaceprol, Medroxyprogesteron, Flecainid, Mg-Pridoxal-5-phosphatglutaminat, Hyme-
- 10 chromon, Etofyllinclofibrat, Vincamin, Cinarizin, Diazepam, Ketoprofen, Flupentixol, Molsidomin, Glibornuid, Dimetinden, Melperon, Soquinolol, Dihydrocodein, Clomethiazol, Clemastin, Glisoxepid, Kallidinogenase, Oxyfedrin, Baclofen, Carboxymethylcystein, Thiorodacin, Betathistin, L-Tryptophan, Myrtol, Bromalaine, Prenylamin, Salazosulfapyridin, Astemizol, Sulpirid, Benzerazid,
- 15 Dibenzepin, Acetylsalicylsäure, Miconazol, Nystatin, Ketonconazol, Na-Picosulfat, Colestyramin, Gemifibrocil, Rifampicin, Fluorocortolon, Mexiletin, Amoxicillin, Terfenadrin, Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester, Triazolam, Mianserin, Tiaprofensäure, Ameziniummetilsulfat, Mefloquin, Probuco, Chinidin, Carbamepin, Mg-L-aspartat, Penbutolol, Piretanid, Amitriptylin, Cyproteron, Na-
- 20 Valpropinat, Mebeverin, Bisacodyl, 5-Amino-Salicylsäure, Dihydralazin, Magaldrat, Phenprocoumon, Amantadin, Naproxen, Cartelol, Famotidin, Methyldopa, Auranofin, Estriol, Nadolol, Levomepromazin, Doxorubicin, Medofenoxat, Azathioprin, Flutamid, Norfloxacin, Fendilin, Prajmaliumbitartrat, Aescin.
- 25 Weitere Beispiele sind folgende Wirkstoffe: Acetaminophen (= Paracetamol), Acetohexamid, Acetyldigoxim, Acetylsalicylsäure, Acromycin, Anipamil, Benzocain, beta-Carotin, Choramphenicol, Chlordiazepoxid, Chlormadinoacetat, Chlorthiazid, Cinnarizin, Clonazepam, Codein, Decamethason, Diazepam,
- 30 Dicumarol, Digitoxin, Digoxin, Dihydroergotamin, Drotaverin, Flunitrazepam, Furosemid, Gramicidin, Griseofluvin, Hexobarbital, Hydrochlorothiazid, Hydrocortison, Hydroflumethazig, Indimethazin, Ketoprofen, Lonetil, Medazepam, Mefrusid, Methandrostenolon, Methylprednisolon, Methylsulfadiazin (= Sulfaperin), Nalidixinsäure, Nifedipin, Nitrazepam, Nitrofu-
- 35 rantoin, Nystatin, Oestradiol, Papaverin, Phenacetin, Phenobarbital, Phenylbutazon, Phenytoin, Prednison, Reserpin, Spironolacton, Streptomycin, Sulfadimidin (= Sulfamethazin), Sulfamethizol, Sulfamethoxazol (= Sulfameter),

- 5 Sulfaperin, Sulfathiazol, Sulfisoxazol, Testosteron, Tolazamid, Tolbutamid, Trimethoprim, Tyrothricin, Vitamine, Mineralien.

Neben den genannten Wirkstoffen können dem Trägermaterial auch weitere Hilfsstoffe beigelegt werden. Unter anderem können noch zusätzlich  
10 retardierende Stoffe in Frage kommen.

- Als retardierende Hilfsstoffe können im wesentlichen wasserunlösliche Hilfsstoffe oder Gemische davon, wie Lipide, u.a. Fettalkohole, z.B. Cetylalkohol, Stearylalkohol und Cetostearylalkohol; Glyceride, z.B.  
15 Glycerinmonostearat oder Gemische von Mono-, Di- und Triglyceriden pflanzlicher Öle; hydrierte Öle, wie hydriertes Rizinusöl oder hydriertes Baumwollsaamenöl; Wachse, z.B. Bienenwachs oder Carnaubawachs; feste Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffin oder Erdwachs; Fettsäuren, z.B. Stearinsäure; gewisse Cellulosederivate, z.B. Ethylcellulose oder  
20 Acetylcellulose; Polymere oder Copolymere, wie Polyalkylene, z.B. Polyäthylen, Polyvinylverbindungen, z.B. Polyvinylchlorid oder Polyvinylacetat, sowie Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymere und Copolymere mit Crotonsäure, oder Polymere und Copolymere von Acrylaten und Methacrylaten, z.B. Copolymerisate von Acrylsäureester und Methacrylsäuremethylester, verwendet  
25 werden..

- Die Abgabe von Wirkstoffen, die im neutralen Darmmilieu nicht besonders gut, im sauren Magenbereich jedoch besser löslich sind, kann auch zusätzlich mittels Stoffen retardiert werden, die funktionelle Carboxylgruppen aufweisen  
30 und sich im neutralen Bereich lösen, z.B. Schellack, Celluloseester, z.B. Celluloseacetat-phthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, oder Halbester von Maleinsäureanhydrid-Copolymeren.

- Außer den genannten Hilfsstoffen können die Mittel gemäß der vorliegenden  
35 Erfindung zusätzlich Füll-, Spreng-, Binde- und Gleitmittel sowie Trägerstoffe enthalten, die auf die Wirkstoffabgabe keinen entscheidenden Einfluß haben. Beispiele sind u.a. Bentonit (Aluminiumoxid-Siliciumoxid-hydrat), Kieselsäure,

5 Cellulose (üblicherweise mikrokristalline Cellulose) oder Cellulosederivate, z.B. Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Zucker, wie Lactose, Stärken, z.B. Maisstärke oder Derivate davon, z.B. Natriumcarboxymethylstärke, Stärkel-  
eister, Phosphorsäuresalze, z.B. Di- oder Tricalciumphosphat, Gelatine,  
10 Stearinsäure oder geeignete Salze davon, z.B. Magnesiumstearat oder Calciumstearat, Talk, kolloidales Siliciumoxid und ähnliche Hilfsstoffe.

Das mit den Wirkstoffen und Hilfsstoffen beaufschlagte und komprimierte Trägermaterial wird zweckmäßigerweise mit einem Überzug versehen. Im  
einfachsten Falle handelt es sich um Kapseln, in die das den Wirkstoff  
15 enthaltende Trägermaterial eingebracht ist.

Ebenso kann nach üblichen Methoden die Überziehung mit einem Lack erfolgen. Die Lackschicht oder Schutzschicht kann z.B. in einem rotierenden  
Kessel oder einem Wirbelschichtreaktor aufgesprüht werden. Nach erfolgter  
20 Trocknung sind die erfindungsgemäßen Mittel verpackungs- und versandfähig.

Die erfindungsgemäßen Mittel sind in erster Linie für die Zufuhr in Kapsel-, Ta-  
bletten-, Dragee-, Zäpfchen- oder anderen herkömmlichen festen Formen in den  
Körper konzipiert. Die spezielle Art des eingesetzten Trägerstoffes bewirkt, daß  
25 dieser sich bei Berührung mit der Magen- bzw. Darmflüssigkeit oder anderen  
Körperflüssigkeiten ausbreitet und hierbei die in dem aufquellenden  
schaumförmigen Gebilde vorhandenen Wirkstoffe zeitverzögert und infolge des  
großen Volumens vorhandenen Flächen entsprechend schonend freigegeben  
werden. Dadurch, daß das Trägermaterial großvolumig aufquillt, ist ge-  
währleistet, daß sich das erfindungsgemäße Mittel nicht in Falten der Magen-  
30 oder Darmwand ablagert. Zu den örtlichen Irritationen infolge von stellenweise  
auftretenden Überkonzentrationen des Wirkstoffes kann es somit nicht mehr  
kommen. Die entstehende Größe des Trägermaterials gewährleistet vielmehr  
eine großflächige und somit schonende Verteilung des Wirkstoffs in dem  
35 Magen- und Darmtrakt oder anderen Körperhöhlräumen.

- 5 Im folgenden wird die Erfindung unter Bezugnahme auf die Figur näher erläutert:

Zunächst wird der Press-Block 1 hergestellt, der verschiedene Formen haben kann. Dies geschieht erfindungsgemäß vorzugsweise durch Pressen des  
10 Trägermaterials. Anschließend wird das gepreßte Trägermaterial applikationsgerecht geschnitten. In dem erfindungsgemäßen Beispiel entsteht so das abgebildete quaderförmige Element 1. Selbstverständlich sind im Rahmen der Erfindung jedoch auch andere Formen eingeschlossen.

- 15 Unter Einfluß der Magen - bzw. Darmflüssigkeit entsteht das großvolumige Element 2. Es werden die Wirkstofffreisetzungsflächen 3 gebildet, die sehr viel größer als die aus dem Stand der Technik bekannten Flächen sind. Die Wirkstofffreisetzungsflächen 3 ermöglichen eine gegenüber herkömmlichen Formen erheblich bessere und damit magen - und darmwandschonendere  
20 Freisetzung der Wirkstoffe.

- Die Wirkstofffreisetzungsflächen 3 haben erfindungsgemäß vorzugsweise eine Größe von 15 bis 25 cm<sup>2</sup>. Nach dem Stand der Technik liegen dagegen die bisherigen Größen der Wirkstofffreisetzungsflächen bei 0,5 bis 1,5 cm<sup>2</sup>.  
25 Demgemäß wird durch die erfindungsgemäßen größeren Flächen 3 eine wesentlich bessere und schonendere Wirkstofffreisetzung erreicht. Der in dem Schaum-Trägermaterial eingebettete Wirkstoff 4 wird vor allem kontinuierlich und über Stunden verzögert freigesetzt. Mit den wesentlich kleineren Wirkstofffreisetzungsflächen nach dem Stand der Technik kann nicht annähernd  
30 dieselbe Wirkung erzielt werden.

## 5 Ansprüche:

1. Mittel für die zeitverzögerte und schonende Freisetzung von Wirkstoffen im Körper, enthaltend ein in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten unlösliches oder schwer lösliches Trägermaterial, Wirkstoffe (4) sowie ggf. weitere Hilfsstoffe und ggf. eine in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten/Körperflüssigkeiten lösliche Umhüllung,  
dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel erhältlich ist, indem ein schwammförmiges, mit Wirkstoffen (4) beaufschlagtes Gebilde (1, 2) des Trägermaterials komprimiert und ggf. mit einer Umhüllung versehen wird.
2. Mittel nach Anspruch 1,  
dadurch gekennzeichnet, daß vor, während oder nach der Herstellung des schwammartigen Gebildes (1, 2) der Wirkstoff (4) in das Trägermaterial gegeben wird.
3. Mittel nach einem der Ansprüche 1 oder 2,  
dadurch gekennzeichnet, daß als Trägermaterial Viskoseschwämme eingesetzt werden, deren komprimierte Form (1) in Wasser oder gastrointestinalen Flüssigkeiten/Körperflüssigkeiten auf ein Mehrfaches (2) ihres Volumens (1) quellbar ist.
4. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 3,  
dadurch gekennzeichnet, daß das Volumen des komprimierten Trägermaterials (1) höchstens  $2\text{ cm}^3$  beträgt.
5. Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 4,  
dadurch gekennzeichnet, daß als Trägermaterial Viskoseschwämme eingesetzt werden, die in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten auf das Zwei- bis Zehnfache, vorzugsweise Vier- bis Achtfache (2) ihres Volumens im gepreßten Zustand (1) quellen.

- 5    6.    Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 5,  
         **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, daß das Trägermaterial aus  
         natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Polymeren besteht.
- 10    7.    Mittel nach einem der Ansprüche 1 bis 6,  
         **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, daß das Trägermaterial aus  
         langfaserigen, linear kolliden, hochmolekularen Polymeren besteht.
- 15    8.    Mittel nach Anspruch 7,  
         **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, daß das Trägermaterial aus  
         Polymeren mit Faserstruktur, vorzugsweise aus Proteinen besteht.
- 20    9.    Mittel nach Anspruch 8,  
         **d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t**, daß das Trägermaterial aus  
         Skleroproteinen, vorzugsweise Collagenen besteht.
10.    Verwendung des Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur  
         Herstellung von oral oder enteral verabreichbaren Arzneimitteln,  
         Nahrungsergänzungsmitteln oder Nahrungsmitteln mit zeitverzögerter  
         und schonender Wirkstofffreisetzung.

1 / 1

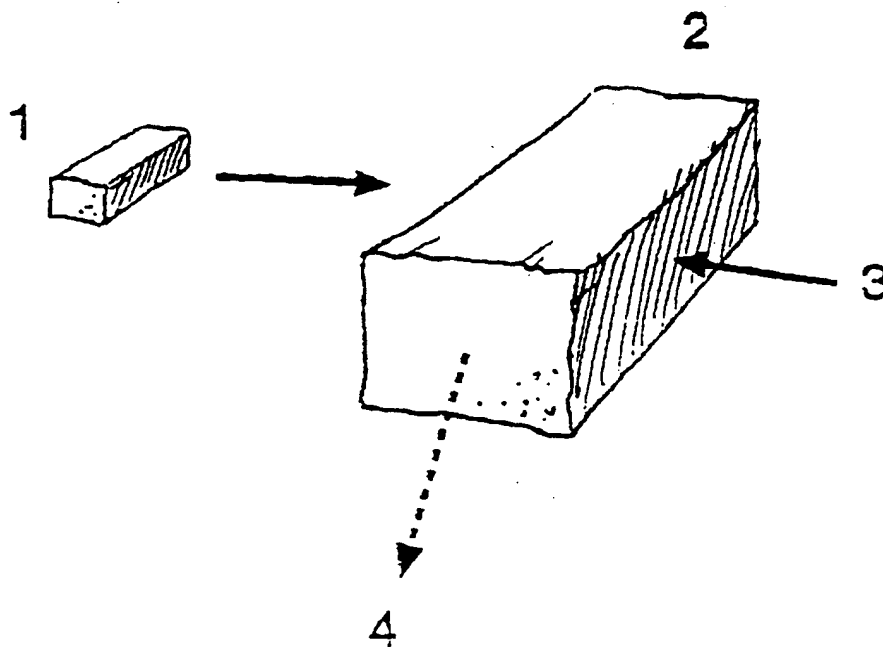


FIG. 1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/03950

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
IPC 6 A61K9/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 0 471 217 A (RATJEN ET AL.) 19 February 1992 see the whole document ---	1-10
Y	US 3 435 110 A (NICHOLS) 25 March 1969 see column 2, line 1 ---	1-10
A	DE 44 19 818 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO KG) 14 December 1995 see the whole document ---	1-10
A	EP 0 170 979 A (MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG ET AL.) 12 February 1986 see the whole document ---	1-10
-/--		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

- \* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \* "E" earlier document but published on or after the international filing date
- \* "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 May 1997

Date of mailing of the international search report

29.05.97

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
EP 96/03950

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 669 129 A (BAYER AG) 30 August 1995 see page 5; example 1 ---	1-10
A	WO 91 17745 A (SOUTHWEST RESEARCH INSTITUTE) 28 November 1991 see claims 1-8 -----	1-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PC1/EP 96/03950

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 471217 A	19-02-92	DE 4025912 A US 5603950 A	20-02-92 18-02-97
US 3435110 A	25-03-69	NONE	
DE 4419818 A	14-12-95	AU 2674395 A CA 2192110 A WO 9533449 A EP 0765158 A FI 964885 A NO 965236 A PL 317378 A ZA 9504650 A	04-01-96 14-12-95 14-12-95 02-04-97 05-12-96 06-12-96 01-04-97 26-01-96
EP 170979 A	12-02-86	DE 3429038 A AU 4579285 A JP 61047413 A	20-02-86 13-02-86 07-03-86
EP 669129 A	30-08-95	DE 4406424 A CA 2143500 A JP 8040879 A	31-08-95 29-08-95 13-02-96
WO 9117745 A	28-11-91	AU 7991191 A US 5167962 A	10-12-91 01-12-92

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

EP 96/03950

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES  
IPK 6 A61K9/22

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)  
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP 0 471 217 A (RATJEN ET AL.) 19. Februar 1992 siehe das ganze Dokument	1-10
Y	US 3 435 110 A (NICHOLS) 25. März 1969 siehe Spalte 2, Zeile 1	1-10
A	DE 44 19 818 A (LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO KG) 14. Dezember 1995 siehe das ganze Dokument	1-10
A	EP 0 170 979 A (MERCK PATENT GESELLSCHAFT MIT BESCHRÄNKTER HAFTUNG ET AL.) 12. Februar 1986 siehe das ganze Dokument	1-10
	---	
	---/--	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

- \* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
  - \* "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
  - \* "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
  - \* "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
  - \* "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
  - \* "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
  - \* "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
  - \* "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
  - \* "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
  - \* "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Mai 1997

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29. 05. 97

Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Benz, K

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter vnales Aktenzeichen

PCI/EP 96/03950

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 669 129 A (BAYER AG) 30.August 1995 siehe Seite 5; Beispiel 1 ---	1-10
A	WO 91 17745 A (SOUTHWEST RESEARCH INSTITUTE) 28.November 1991 siehe Ansprüche 1-8 -----	1-10

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die derselben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

EP 96/03950

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 471217 A	19-02-92	DE 4025912 A US 5603950 A	20-02-92 18-02-97
US 3435110 A	25-03-69	KEINE	
DE 4419818 A	14-12-95	AU 2674395 A CA 2192110 A WO 9533449 A EP 0765158 A FI 964885 A NO 965236 A PL 317378 A ZA 9504650 A	04-01-96 14-12-95 14-12-95 02-04-97 05-12-96 06-12-96 01-04-97 26-01-96
EP 170979 A	12-02-86	DE 3429038 A AU 4579285 A JP 61047413 A	20-02-86 13-02-86 07-03-86
EP 669129 A	30-08-95	DE 4406424 A CA 2143500 A JP 8040879 A	31-08-95 29-08-95 13-02-96
WO 9117745 A	28-11-91	AU 7991191 A US 5167962 A	10-12-91 01-12-92

